

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année Scolaire 1928-1929 N° 57

Contribution à l'Etude
de
La Séro-Floculation du Paludisme
(Réaction de Henry)

THÈSE

PRÉSENTÉE

à la FACULTÉ de MÉDECINE et de PHARMACIE de LYON

et soutenue publiquement le 10 Décembre 1928

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Louis CHABRELIE

Diplômé de Bactériologie et d'Hygiène

Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire

(Section des Troupes Coloniales)

Né le 18 Août 1904 à St-PIERRE-CHÉRIGNAT (Creuse)



LYON

Imprimerie BOSC Frères & RIOU

42, Quai Gailleton, 42

1928

Contribution à l'Etude
de la SÉRO-FLOCCULATION du PALUDISME
(Réaction de Henry)



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Contribution à l'Etude
de
La Séro-Floculation du Paludisme
(Réaction de Henry)

THÈSE

PRÉSENTÉE

à la FACULTÉ de MÉDECINE et de PHARMACIE de LYON

et soutenue publiquement le 10 Décembre 1928

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Louis CHABRELIE

Diplômé de Bactériologie et d'Hygiène

Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire

(Section des Troupes Coloniales)

Né le 18 Août 1904 à St-PIERRE-CHÉRIGNAT (Creuse)



LYON

Imprimerie BOSC Frères & RIOU

42, Quai Gailleton, 42

1928

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Doyen honoraire M. L. HUGOUNENQ
Doyen M. J. LEPINE.
Assesseur M. ROLLET.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. AUGAGNEUR, CAZENEUVE, ROQUE, BARD, LANNOIS.

PROFESSEURS

Cliniques médicales	MM. PIC.
Cliniques chirurgicales	PAVIOI.
Clinique obstétricale et Accouchements	TIKIER.
Clinique ophtalmologique	BERARD.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	VORON.
Clinique neurologique et psychiatrique	ROLLET.
Clinique des maladies des enfants	NICOLAS.
Clinique des maladies des femmes	LEPINE (J.).
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	MOURICQUAND
Clinique des maladies des voies urinaires	VILLARD.
Clinique chirurgicale, infantile et orthopédie	COLLET.
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie	ROCHET.
Chimie biologique et médicale	NOVE-JOSSERAND
Chimie organique et Toxicologie	CLUZET.
Matière médicale et Botanique	HUGOUNENQ.
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	MOREL.
Anatomie	BRETIN.
Histologie	GUIART.
Physiologie	LATARJET.
Pathologie Interne	POLICARD.
Pathologie et Thérapeutiques générales	DOYON.
Anatomie pathologique	FROMENT.
Chirurgie opératoire	CADE.
Médecine expérimentale et comparée et bactériologie	FAVRE.
Médecine légale	PATEL.
Hygiène	ARLOING (F.).
Thérapeutique	ETIENNE MARTIN.
Pharmacie	COURMONT (P.).
Hydrologie thérapeutique et climatologie	SAVY.
	IEUJER.
	PIERY.

PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Chargé d'un cours de Pathologie externe	MM. VALLAS.
— — — Prépédeutique de gynécologie	CONDAMIN.
— — — Chimie minérale	BARRAL.
— — — Urologie	GAYET.

CHARGES DE COURS COMPLEMENTAIRES

Anatomie topographique	MM. THEVENOT (Léon).
Puériculture et hygiène de la première enfance	RHENTER.
Chirurgie expérimentale	TAVERNIER.
Stomatologie	TELLIER.

AGREGES

MM.	MM.	MM.	MM.
GARIN.	ROUBIER.	CHALIER (André).	DEVIC.
TRILLAT.	BONNET.	CHALIER (Joseph).	GABRIELLE.
SARVONAT.	RHENTER.	NOEL.	MANCEAU.
FLORENCE (G.).	MAZEL.	CHEVALLIER.	MARTIN (Joseph).
ROCHAIX.	SANTY.	DUMAS.	ROCHET (Ph.).
CORDIER (V.).	DUNET.	DUFOURT.	WERTHEIMER.
			GATE.

M. BAYLE, secrétaire.

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. COURMONT, président ; ROCHAIX, assesseur ;
ROUBIER et DUMAS, agrégés.

La Faculté de médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A MES PARENTS

Faible hommage de toute ma reconnaissance.

A LA MÉMOIRE DE MON COUSIN

PIERRE BOURNET

Externe des Hôpitaux de Lyon

Tombé glorieusement, le 5 juin 1917, devant Maronvilliers

Hommage de ma pieuse admiration.

MEIS ET AMICIS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR P. COURMONT

*Professeur d'Hygiène à Faculté de Lyon
Médecin des Hôpitaux*

Il m'a fait le grand honneur de bien vouloir présider cette thèse. Qu'il me permette de lui adresser ici tous mes remerciements, et de lui dire avec quel intérêt j'ai étudié, sous sa direction et celle de ses collaborateurs, la Bactériologie et l'Hygiène, dont il m'a fait comprendre l'intérêt pratique et la haute portée sociale.

A MES JUGES

A MONSIEUR LE MÉDECIN COMMANDANT LE BOURDELLES

Professeur agrégé du Val-de-Grâce

J'ai trouvé en lui un maître dont l'enseignement m'a été précieux. Il m'a conduit pas à pas, dans l'accomplissement de ce travail dont il a été l'inspirateur, ne me ménageant pas ses conseils. Je n'oublierai jamais la patience et la bienveillance dont il a fait preuve à mon égard.

A MES MAÎTRES CIVILS ET MILITAIRES

Contribution à l'Étude
de la SÉRO-FLOCCULATION du PALUDISME
(Réaction de Henry)

Introduction

« Toute nouvelle méthode permettant de reconnaître
« qu'un malade est ou non atteint de paludisme devra
« être accueillie comme une nouvelle conquête de la
« médecine pratique. » C'est ainsi que Sir Patrick Manson, en 1908, lors de l'assemblée de la British Medical Association, insistait sur l'utilité très grande de toute nouvelle méthode de diagnostic du paludisme.

En 1880, *Laveran* avait fait la magnifique découverte de l'hématozoaire qui porte son nom ; on pouvait désormais affirmer le diagnostic à la vue de l'agent causal. Mais c'est un fait bien connu que la recherche de l'hématozoaire, au cours du paludisme, peut bien souvent se trouver en défaut.

De nombreux chercheurs se sont efforcés, depuis longtemps, de trouver dans le sérum du paludéen un test caractéristique. Notre étude portera sur la plus récente réaction, découverte par *M. A. F. X. Henry*, de Constantine. Elle s'appuie sur le principe de la floculation des sérums paludéens en présence d'antigènes homolo-

gues des « *endogènes* » palustres. Son intérêt est grand. Au point de vue pratique, elle aidera au *diagnostic* et à la *prophylaxie de la Malaria*, surtout quand sa technique sera précisée sur certains points. De plus, cette réaction se rattache à des questions biologiques intéressantes, telles que les *endogènes* et la *pathogénie du paludisme*.

Nous devons une gratitude toute particulière à M. le Doyen Lépine qui a eu l'extrême bienveillance de nous ouvrir son service de l'Hospice de Bron, où nous avons pu, tout à loisir, étudier la sérologie des paralytiques généraux traités par la malariathérapie. Nous le remercions respectueusement de nous avoir permis de faire une étude expérimentale, bien modeste, il est vrai, de la réaction de Henry dans l'infection palustre provoquée.

Dans le laboratoire de l'Ecole du Service de Santé Militaire, nous avons fait un certain nombre de réactions de Henry, sous la direction de M. le Professeur agrégé Le Bourdellès. Nous sommes très heureux d'avoir pu être, dans de nombreux passages, l'interprète de ses idées. Nous tenons à le remercier ici des conseils précis, éclairés et bienveillants qu'il ne nous a pas ménagés au cours de notre travail. Nous devons noter également le bon accueil que nous avons reçu à l'Hôpital Desgenettes, où les portes de tous les services nous ont été largement ouvertes.

Quelques services de l'Hôtel-Dieu nous ont également procuré, avec beaucoup de complaisance, des sérums utiles à nos recherches.

CHAPITRE PREMIER

Historique

Dans le but de compléter les procédés de diagnostic bactériologique du paludisme, fondés sur la recherche directe du parasite, les chercheurs ont, de longue date, orienté leurs travaux vers les propriétés du sérum paludéen et les méthodes bactériologiques.

Lo Monico et Panichi avaient essayé d'agglutiner les hématies de paludéens ou d'individus sains par du sérum paludéen dilué au 1/5.

D'autres auteurs, Abrami et Sènevet, ont étudié, en 1917, le phénomène de la schizontolyse. D'après ces auteurs, qui ont examiné 1.700 paludéens, les schizontes apparaissent dans le sang périphérique au moment des accès. Les croissants, seuls, sont visibles pendant l'apyrexie. Le paludéen en accès, comme l'individu sain, a un sérum sans aucun pouvoir schizontolytique. La fin de l'accès serait, d'après ces auteurs, due à l'apparition, dans le sang, de propriétés lytiques particulièrement

actives à l'égard des schizontes. Le parasite s'enkyste ensuite, sous forme de croissants, qui résistent aussi bien aux agents destructeurs du sérum qu'à la quinine. La rechute serait due à la disparition des propriétés lytiques dans le sang. De son côté, Carnot a fait des recherches au sujet de l'action sur les schizontes du sérum, des leucocytes et des extraits spléniques. Il conservait du sang suivant une méthode inspirée de celle de Bass. On sait en quoi consiste cette méthode: du sang défibriné est recueilli, avec de grandes précautions d'asepsie, dans des tubes, avec une solution à 50 % de maltose ou de dextrose. Après centrifugation, les globules se déposent au fond, les leucocytes au-dessus. On décante le sérum dans des récipients à fond plat; les globules rouges, prélevés au milieu du dépôt, sont ajoutés au sérum. Le sang ainsi préparé était soumis par Carnot à l'action du sérum, d'extraits spléniques, ou de leucocytes. Le sérum du paludéen a été ainsi trouvé inactif à l'égard des schizontes, avant ou pendant l'accès. Il a, au contraire, à la fin de l'accès, une action schizontolytique. L'action des leucocytes, en dehors de toute phagocytose, est nette, elle est en rapport direct avec le nombre de macrophages. Ces procédés qui mettent en jeu le parasite lui-même n'ont été suivis d'aucune application diagnostique pratique.

La réaction de fixation du complément a donné lieu à des travaux importants. Gordon Thomson, en 1917, s'est servi d'un antigène préparé avec des cultures de 24 à 48 heures, lavées à l'eau distillée, après centrifugation, pour faire disparaître l'hémoglobine. Le précipité contenant des parasites, des leucocytes, des hématies vides

d'hémoglobine était traité par de la soude décinormale, puis neutralisé par l'acide chlorhydrique. Les résultats furent douteux. Il fit également des expériences avec un antigène extrait de rates de paludéens. On était obligé de faire une réaction de Bordet-Wassermann pour éliminer les erreurs dues à la syphilis.

H. Horowitz Wlassova utilise comme antigène des placentas d'accouchées paludéennes, riches en parasite, employés après macération. Savtchenko et Boronoff (Institut du Kouban) se servent d'un antigène extrait du foie palustre. Leurs résultats sont plus nets chez les malades atteints de formes chroniques (accès de tierce) que chez les sujets récemment atteints. La fixation du complément pourrait, d'après eux, servir de réaction de contrôle pour le traitement.

De Blasi a employé du sang riche en parasites. Mais cet antigène n'a donné aucun résultat satisfaisant. A. F. X. Henry a employé également, sans résultats probants, une méthode analogue.

Au Congrès pour l'avancement des Sciences de Constantine, en avril 1927, A. F. X. Henry a communiqué un nouveau procédé d'examen sérologique de l'infection palustre. *Le principe de la réaction n'a pas été utilisé de propos délibéré dans les études antérieures. Il est le suivant: un antigène venu de l'extérieur, un exo-antigène, se développant dans l'organisme, produit dans cet organisme une réaction révélée par la production d'anticorps. Mais envisageons au contraire « les endogènes », c'est-à-dire les antigènes produits dans l'organisme même par certains processus pathologiques. Ce sera par exemple, dans le paludisme, ce pigment ocre, ferrugi-*

neux, et ce pigment mélanique, que Kelsch et Kiéner ont trouvés dans toutes les lésions anatomo-pathologiques de la malaria. Ils peuvent donner lieu à la formation d'anticorps spéciaux, les anti-endogènes. A. F. X. Henry a été amené à constater le pouvoir flocculant des sérums paludéens en présence d'antigènes homologues de ces endogènes du paludisme: solution de certains sels ferriques et suspension de pigments mélaniques.

CHAPITRE II

La Réaction

La Réaction de Henry comporte deux parties : *mélano flocculation et ferro-flocculation*. Dans ce chapitre, nous étudierons d'abord les pigments, endogènes palustres, puis les antigènes employés dans la réaction, et enfin la technique de la réaction elle-même.

I. Les endogènes du Paludisme. Les pigments palustres

Nos connaissances sur les pigments du paludisme sont dues en partie aux travaux de *Kelsch et Kiéner*.

a) LES PIGMENTS OCRES. — Ils ont une importance très grande dans la physiologie pathologique de la malaria, en raison de leur constance, de leur abondance, et de leurs propriétés irritantes à l'égard des tissus où ils se

sont déposés. Ils ne séjournent pas dans les vaisseaux. On les rencontre, infiltrés dans les éléments propres des tissus, où ils subissent de nombreuses transformations physico-chimiques et déterminent des troubles trophiques. On les trouve, dans la rate, dans la moelle osseuse, le foie, le rein, le cerveau, les méninges, le péritoine, la muqueuse digestive, le pancréas, le cœur et les poumons. Ces produits colorés se présentent sous des formes très variables dans ces divers organes: granules fins, dont la couleur est surtout appréciable sous une certaine épaisseur, grosses granulations ocre ou rouille (foie, pancréas), blocs volumineux de couleur jaune d'or ou brun sombre, (rate, moelle, reins).

Insolubles dans l'eau ou dans l'alcool, ces corps résistent à l'action des acides forts et de la potasse. Il ne peut être question par conséquent de les considérer comme de simples fragments de globules rouges. Ils sont cependant fort probablement des dérivés assez proches de l'hémoglobine, car ils renferment du fer. Ce fer, non décelable par les réactifs dans les pigments de récente formation, devient apparent dans les produits de plus ancienne date. L'oxyde de fer est alors libre, ou entre dans une combinaison simple avec les produits organiques.

Il y a bien des chances pour que le pigment ocre soit d'origine sanguine. Deux hypothèses sont à examiner. Ces pigments sont-ils préformés à l'état solide dans le sang et éliminés comme tels ? Ou bien prennent-ils naissance dans les tissus aux dépens de l'hémoglobine et de ses dérivés liquides extravasés (méthémoglobine). Etant donné qu'ils sont déposés dans les tissus, et qu'on n'en

trouve pour ainsi dire pas dans le sang, que leur caractère est variable avec chaque organe, il semble plus logique de se ranger à la seconde hypothèse.

b) LE PIGMENT MÉLANIQUE. — La coloration noire que la malaria développe dans certains viscères est très anciennement connue ; la découverte du pigment mélanique proprement dit est due à Meckel (1847). A ce moment, on admit que ce corps se formait dans la rate, d'où il se répandait dans le sang. En 1874, Arnstein, de Kasan, montra que cette dernière théorie, dont Virchow et Frérich avaient été les partisans après Meckel, n'était pas suffisamment fondée. Dans ses recherches sur les cadavres, il fut amené à penser que le pigment existe d'abord dans le sang, où il apparaît pendant l'accès fébrile et est ensuite transporté par les leucocytes et emmagasiné dans les organes à circulation lente, les substances noirâtres furent considérées comme des parasites. Lanzi et Terrigi les rapprochent des corps granuleux des algues des marais.

Afanassiew voit des analogies entre les pigments palustres et certains microcoques chromogènes. Lavereau, puis Marchiafava et Celli ont renversé ces théories. Ces pigments sont liés à l'évolution de l'hématazoaire. Ils se rencontrent avec une remarquable constance dans toutes les formes de la malaria. Ils existent en quantité d'autant plus abondante qu'on a affaire à une forme plus grave.

Aucune maladie en dehors du Paludisme ne produit de la mélanémie même les états morbides dans lesquels la destruction des globules rouges et la formation de

matières colorantes produites à leurs dépens atteignent un haut degré.

Le pigment mélanique palustre se présente sous la forme de petits grains arrondis ou un peu irréguliers, avec des contours mousses, mesurant au plus 1μ de diamètre. Ces granules ont une couleur variant du brun ou du sépia au noir foncé. En faisant varier la distance focale, on aperçoit à un certain moment le centre plus clair que la périphérie. On trouve également des amas dont il est le plus souvent impossible de dissocier tous les granulés. Il semble qu'il existe dans certains cas une ponctuation très fine, dont les granules sont invisibles pris un à un.

Les acides concentrés ou bouillants sont sans action. Les alcalis au contraire, la potasse ou l'ammoniaque, l'attaquent.

Sa distribution dans l'économie du paludéen est très variée ; cellules en massue de la rate, sous forme de granules bruns et noirs, sang des vaisseaux spléniques, foie et surtout veine porte et veine sus hépatique, moelle osseuse, circulation générale, cerveau, pie mère, choroïde, ganglions lymphatiques.

Nous reviendrons plus loin sur l'origine de ce pigment.

II. Les antigènes homologues

Les antigènes employés dans la réaction sont seulement des pigments palustres. On comprend en effet

d'après l'aperçu qui précède, qu'il est impossible de se procurer en quantité suffisante les vrais endogènes. Nous allons étudier successivement l'antigène ferrique et l'antigène mélanique.

A) ANTIGÈNE FERRIQUE. — A. F. X. Fenry mit en présence les sérums paludéens et certaines substances médicamenteuses à base de fer (fer colloïdal, complexe du fer avec les lipoïdes, sels organiques de fer : peptونات, cacodylates, méthylarséniate, etc...) Avec certains de ces corps, l'auteur n'obtenait aucune floculation utilisable, avec d'autres, on voyait flocculer tous les sérums, c'était une réaction d'ordre banal, purement physio-chimique.

Récemment Henry a obtenu de bons résultats avec le méthylarséniate de fer Bouty. L'albuminate de fer de la maison Poulenc, dont la composition se rapproche cependant assez de la constitution probable du pigment ocre, n'a donné aucun bon résultat. Il contient un excès d'albumine (1/100) et reste en partie insoluble. Jusqu'à présent, le corps qui a donné les meilleurs résultats est le métharfer Bouty, spécialité toujours identique à elle-même. C'est le corps que nous avons employé dans nos réactions. Il est à regretter cependant que l'on n'ait pas d'autre antigène ferrique car l'arsenic qui entre dans sa composition semble inutile à la réaction. Il serait intéressant de perfectionner la technique de la réaction par la mise en pratique d'un antigène plus proche du pigment ocre.

Henry a fait de nombreuses recherches dans ce sens. Nous avons même essayé, sans résultats bien satisfaisants, la suspension classique d'hydrate de fer colloïdal obtenu par hydrolyse du chlorure ferrique.

B) ANTIGÈNE MÉLANIQUE. — A.F.X. Henry utilise comme antigène mélanique un extrait de la choroïde de l'œil de bœuf.

Voici le mode de préparation qu'il préconise : « Prendre des yeux de bœufs abattus du jour, les ouvrir, enlever le cristallin, recueillir les liquides gélatineux teints de noir, racler la choroïde pour obtenir davantage de mélanine. A ce magma gélatineux, ajouter peu à peu deux fois son volume d'eau distillée en battant énergiquement. Laisser reposer les particules lourdes pendant 24 heures. Recueillir l'émulsion homogène ; l'additionner de formol du commerce à 1/200. Conserver cette suspension colloïdale à la glacière. Elle sera utilisée après dilution pour la floculation et pour la déviation du complément.

« Avant la dilution, la suspension doit être bien agitée. Parfois des grains trop volumineux se sont formés, qui en présence des divers serums, provoqueraient des floculations non spécifiques. Il est bon de centrifuger pendant 8 minutes à 4.000 tours et de filtrer sur coton de verre. »

MM. Le Bourdellès et Liégeois ont préparé d'une façon légèrement différente l'antigène mélanique. Les choroïdes sont tout d'abord rigoureusement débarrassées du vitré par lavage à l'eau courante puis décortiquées à la pince et aux ciseaux fins. Elles sont ensuite broyées au mortier avec 2 ou 3 volumes d'eau distillée, il est utile d'ajouter un peu de sable fin. Après dépôt des particules lourdes, l'émulsion décantée est additionnée de formol (1/200) et conservée à la glacière pendant 10 à 12 jours. Dans ces conditions la suspension se clarifie puis

se stabilise ; les parties supérieures, très légèrement louches, teintées fortement en brun par la mélanine, soutirées à la pipette, constituent la dilution mère de l'antigène. Elle est diluée 3 fois pour les solutions A et A' et 6 fois pour la dilution B. Dans ces conditions, on dispose de solutions antigéniques très constantes, claires, à grains très fins. La teinte noire de la dilution B est encore nettement appréciable par rapport à un témoin. Les colloïdes du vitré sont éliminés au maximum.

Cette méthode de préparation est toute provisoire. Il y aurait en effet intérêt à disposer de solutions absolument pures de mélanines. Nous avons fait dans cet ordre d'idée quelques recherches avec l'aide de notre camarade Prœceptis. Nous avons employé comme procédé de purification de la mélanine choroïdienne celui qui est indiqué par Hugounencq.

La poudre brunâtre ainsi obtenue représente évidemment un produit très purifié. Mais il est très difficile d'obtenir en partant de cette poudre une suspension stable et à grains réguliers. En pratique, nous avons continué provisoirement à utiliser l'antigène mélanique sous la forme ci-dessus décrite.

III. Technique de la Réaction

Nous allons naturellement étudier à part la ferro-floculation et la mélano-floculation que nous pratiquons selon la méthode de A. F. X. Henry. Dans les deux cas, il convient d'employer du serum clair, frais, non chauffé.

Il faut autant que possible faire la réaction chez des sujets à jeun ; il est préférable de pratiquer la réaction 18 à 24 heures après le prélèvement.

A) FERRO-FLOCULATION.

La solution de métharfer Bouty à 2/100, conservée à la glacière pour éviter les moisissures, est diluée au 1/6 et au 1/12 dans l'eau distillée stérile, ce qui donne des solutions au 1/300 et au 1/600.

On ajoute du serum à raison de 0,2 de serum pour 1 cm³ de solution ferrique.

La réaction peut être résumée par le tableau suivant.

	I	II	III	IV	V
Serum....	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
Métharfer à 1/300 en eau distillée.....	1				
Métharfer à 1/600 en eau distillée.....		1			
Témoin eau distillée.....			1		
Métharfer à 1/300 dans eau salée à 2/1000.....				1	
Eau salée à 2/1000.....					1

Les réactifs ayant été ainsi répartis, on agite pour mélanger serums et solutions et on place à l'étuve. On y laisse les tubes 2 heures environ. Puis on lit les résultats de l'expérience.

B) MÉLANO-FLOCULATION.

On se sert de l'antigène préparé comme il a été dit

plus haut, dilué au 1/3 d'après la méthode que nous avons suivie (solution A), au 1/6 (solution B,) dans l'eau distillée, et dans l'eau salée à 3,5/1.000 (solution A').

La réaction comporte 6 tubes ainsi disposés :

Tubes.....	1	2	3	4	5	6
Sérum	0 cm ³ 2	0 cm ³ 2	0 cm ³ 3	0 cm ³ 2	0 cm ³ 2	0 cm ³ 2
Solution A	1 cm ³					
Solution B		1 cm ³	1 cm ³			
Eau distillée				1 cm ³		
Solution A'					1 cm ³	
Eau salée à 3,5 ‰ .						1 cm ³

Les tubes, agités, sont mis ensuite à l'étuve 4 heures environ.

Ce dispositif de la réaction a été adopté pour les raisons suivantes.

Pour beaucoup de serums, on pourrait se contenter de faire les réactions en eau distillée. Mais il y a souvent des surfloculations en eau distillée. Aussi, emploie-t-on également des solutions dans de l'eau salée à 2 et à 3,5/1000 qui ne donnent pas des floculations non spécifiques. *Il ne faut retenir à l'examen des tubes au moment de la réaction que les floculations nettes ; la réaction positive donne des grumeaux caractéristiques. Il faut craindre les réactions tardives banales dont on ne tiendra pas compte. Lorsqu'il y a une forte opacification dans le témoin serum-eau distillée, on ne tiendra comp-*

ie que de la réaction en eau salée, qui est seule valable. Si les réactions en eau distillée sont valables, le témoin serum-eau distillée n'ayant subi aucune modification, on pourra considérer la réaction comme positive, même si les tubes avec de l'eau salée ne donnent rien. Certains serums peu flocculants donnent peu de chose dans ces deux derniers tubes.

C) LECTURE PHOTOMÉTRIQUE. — Henry a essayé d'appliquer la méthode des mesures photométriques à l'aide de l'appareil de Vernes, Bricq et Yvon. Lorsque la réaction a été mise en train, la lecture au photomètre a lieu après trois quarts d'heure d'étuve à 37°. On observe avec les surcharges OA. Les tubes sont agités avant d'être versés dans les cuves. Après examen de chaque serum, les cuves sont lavées à l'eau distillée et asséchées. (Si l'on veut terminer l'examen par l'observation macroscopique, on reporte les tubes à l'étuve de façon à ce qu'il se soit écoulé 2 heures depuis la répartition des réactifs. Laisser les tubes 15 minutes à la température du laboratoire, puis faire la lecture macroscopique.)

En tenant compte de l'opacité propre des solutions de métharfer, on obtient la densité optique DO de la façon suivante :

Noter le chiffre d'opacité des tubes 1 et 2, (métharfer en eau distillée + sérum). Suivant les cas, les proportions d'antigène et d'anticorps mis en présence, l'un des tubes donne un chiffre plus fort que l'autre. C'est le chiffre le plus fort qui sera choisi. Appelons le Rd ; noter ensuite le chiffre d'opacité Td du témoin serum + eau distillée (tube 3) ; enfin inscrire le chiffre du témoin

général : solution de métharfer + eau physiologique 0,2 soit Tm (témoin à renouveler à chaque séance d'examen.)

$$DO = Rd - \frac{Td + Tm}{2}$$

Pour trouver la différence optique dans la réaction en eau salée, on procède d'une façon analogue. Nous rappelons que pour les sérums surfloculants la réaction en eau salée est seule valable. Le témoin serum + eau distillée, quand il floccule, peut donner un chiffre plus fort que les tubes de la réaction.

Henry a constaté que DO chez les non paludéens pouvait s'élever jusqu'à 28; de 28 à 32, réaction suspecte; à partir de 33, réaction positive.

Cet auteur a examiné 125 cas. Ses résultats concordent avec la macroscopie mais la photométrie lui paraît présenter des avantages :

1°) *Elle permet de mieux fixer l'intensité de la réaction.*

2°) *Elle facilite la distinction entre les flocculations spécifiques et les flocculations douteuses.*

Nous avons fait de notre côté, avec le photomètre V.B.Y. quelques mesures de la melano-flocculation. Mais nous n'avons pas eu le temps d'obtenir un nombre de résultats permettant d'émettre à ce sujet des conclusions fermes.

CHAPITRE III

Résultats obtenus et valeur de la Réaction

I. Résultats

Nous étudierons successivement les résultats obtenus par Henry et ceux qui ont été publiés par MM. Le Bourdelles et Liégeois, auxquels nous joindrons les nôtres; enfin, nous exposerons avec quelques détails les résultats obtenus par nous chez des malades du service de M. le Professeur Lépine, à Bron, paralytiques généraux traités par la malariathérapie et chez lesquels nous nous sommes proposés de suivre l'évolution de la réaction au cours de l'incubation et de la première invasion palustre.

A. — HENRY a fait 427 ferro-floculations, examinant le sérum de 216 paludéens et 211 non paludéens. Parmi les 88 anciens paludéens, il y en avait 12 en excellente santé, 30 atteints de malaises variés, 46 d'affections étrangères au paludisme. Henry émet la loi suivante :

« Chez tous les sujets malades, à la période des accès
« fébriles la réaction est nettement positive dans l'in-
« tervalle des accès. Lorsque l'accès a débuté, la réac-
« tion s'atténue et devient peu à peu négative. L'anti-
« endogène précipitant est en quelque sorte saturé par
« l'endogène jeté dans la circulation. L'accès terminé,
« la réaction réapparaît. » Mais dans ces conditions
mêmes, on peut obtenir un résultat positif au bout de
10 jours environ de maladie.

Lorsque les accès s'espacent, la réaction suit la marche de la maladie apparaissant ou disparaissant selon que l'état général devient plus mauvais ou s'améliore. Dans le paludisme chronique, chez 29 malades sur 30 souffrant de malaises divers avec rate plus ou moins perceptible, sans accès, la réaction a été positive. Chez les paludéens très bien traités, n'ayant pas eu d'accès depuis longtemps, la réaction était régulièrement négative.

Parmi les 211 non paludéens, A.-F.-X. Henry a étudié 50 sujets normaux dont 20 récemment arrivés de France, les réactions étaient négatives. Sur 161 cas de malades sans paludisme actuel ou dans leurs antécédents, 7 cas seulement se sont montrés positifs. Dans ces 7 cas, il y avait un processus hémocytolytique.

Le même auteur a fait 200 mélando-floculations, dont 100 chez des paludéens. Les résultats sont assez superposables à ceux de la ferro-floculation. Cependant, dans un cas d'infection avec streptocoque hémolytique, la ferro-réaction a été positive, et non la mélando-floculation ; dans deux cas de choroïdite suppurée, l'inverse s'était produit, mélando-floculation positive, ferro-flocu-

lation négative. A.-F.-X. Henry note également 8 floculations non spécifiques à grains fins.

B. — MM. LE BOURDELLES et LIÉGEOIS ont examiné 112 sérums, 27 non paludéens, 80 paludéens. Nous avons continué ces recherches en examinant 108 sérums, dont 61 paludéens.

Les résultats de ces diverses réactions obéissent aux lois générales énoncées par Henry.

De plus, nous avons pu suivre le paludisme inoculé dans un but thérapeutique aux paralytiques généraux de l'asile de Bron.

Suivant la méthode employée par MM. Le Bourdelles et Liégeois, nous avons rangé les malades examinés en 5 catégories :

1° Paludéens en activité. Le plus souvent des soldats récemment rapatriés et qui présentaient encore des accès au cours desquels leur sang contenait des hématozoaires.

2° Indigènes Nord-Africains, Malgaches, Indo-Chinois suspects de paludisme chronique, avec nombreuses réinfections et lésions viscérales (rate palpable).

3° Malades de même catégorie, mais sans rate palpable ni séquelles hématologiques.

4° Paludéens anciens, ayant subi une première infection, mais n'ayant pu faire de réinfection et n'ayant aucune séquelle clinique.

5° Témoins sains ou malades, mais certainement pas paludéens.

Nous avons groupé nos résultats avec ceux de MM.
Le Bourdellès et Liégeois dans le tableau suivant :

	Nombre de sérum	+ + Mélano réaction ferro réaction	+ Mélano ferro	+ Mélano ferro	 Mélano ferro
Première invasion	13	10	1	0	2
Réinfection, lésions viscé- rales	23	11	2	2	8
Réinfection sans lésions vis- cérales	28	4	1	5	18
Paludisme ancien sans ré- infection	82	4	3	2	73
Non paludéens	74	0	5	0	69
=	220				

Parmi les 74 sujets non paludéens qui ont été examinés, nous avons : 10 bronchites, 2 affections chirurgicales, 1 cas de furonculose, 5 bacilloses pulmonaires, 2 lithiases biliaires, 2 rhumatismes articulaires aigus, 1 pleurésie, 8 albuminuries, 1 cardiaque, 1 congestion pulmonaire, 1 syphilis en évolution, 1 cas d'emphysème pulmonaire, 1 cas d'amygdalite, 38 sujets sains. Les 5 réactions positives sont toutes des mélando-floculations, 4 sérums d'individus sains, dont 2 étaient lactescents, et 1 sérum de malade atteint de congestion pulmonaire.

C. — Il était intéressant de suivre l'évolution de la réaction au cours de l'incubation du paludisme et des premiers stades de la période primaire. Un moyen pra-

lique de le faire était de recourir à L'ÉTUDE DE LA RÉACTION CHEZ LES PARALYTIQUES GÉNÉRAUX TRAITÉS PAR LA MALARIATHÉRAPIE. Il nous a été possible de le faire grâce à l'extrême bienveillance de M. le Professeur Lépine qui a bien voulu nous ouvrir son service de Bron, où une souche de plasmodium vivax est passée de malade à malade depuis plus de deux ans. Il est ainsi possible chez ces malades de pratiquer les recherches sérologiques en toute connaissance de cause, sachant quand l'inoculation a été pratiquée, et de réaliser ainsi une étude expérimentale des premières étapes sérologiques de l'infection palustre. Nous avons pu ainsi réunir 6 malades depuis le jour de l'injection de sang virulent jusqu'à la guérison par le traitement.

Voici les résultats que nous avons obtenus dans l'infection palustre provoquée : nous désignerons par le signe + chaque tube positif, par O les tubes négatifs, sans floculation. Le signe +F indiquera une floculation particulièrement abondante. Notons bien que nous n'avons jamais tenu compte que des réactions très nettes. Les signes sont disposés dans l'ordre des tubes de la réaction.

OBSERVATION I

Mme A... Paralysie générale. B.-W. positif dans le liquide céphalo-rachidien. Impaludation 16 juin.

1) Pendant l'incubation, le 4 juillet, mélando et ferro-réaction négatives.

2) Le 5 au matin, température à 38, frissons, courbature. La fièvre s'établit de façon irrégulière. Réaction négative.

3) Le 10 au matin, dans l'intervalle de deux poussées thermiques, réactions négatives.

4) Le 16, on commence à donner des cachets de quinine pour arrêter l'accès. Le sang pris le 18 montre une réaction négative.

5) La malade présente encore quelques accès peu nets. Nouvelle prise de sang. La réaction révèle :

mélano-floculation +^F + + 0 0 0

ferro-floculation.. + + 0 0 0

OBSERVATION II

Louis C..., Paralyse générale. Réaction de B.-W. positive dans le sang et le liquide céphalo-rachidien. Vernes péréthi-nol=43. Impaludation le 15 juin. La réaction n'a pu être faite avant l'impaludation.

1) Depuis 10 jours, température irrégulière (3 juillet); la prise de sang montre :

mélano-floculation +^F +^F + + + 0

ferro-floculation.. +^F +^F + 0 0

2) Le lendemain d'un accès typique, le 5 juillet :

mélano-floculation +^F +^F +^F + + 0

ferro-floculation.. +^F +^F +^F + 0

3) Au moment d'un accès, le 6 juillet :

mélano-floculation +^F +^F +^F + + 0

ferro-floculation.. +^F +^F + + 0

4) A la fin d'un accès (9 juillet), il y a une ferro-floculation tardive, une mélano-floculation négative.

5) Le 10 juillet, la température remonte, la réaction est alors positive.

Les accès sont arrêtés le 18 par la quinine.

6) Le 27, on prend de nouveau du sang, le 3 août également. Les résultats de ces deux examens sont identiques :

mélano-floculation +^F +^F +^F 0 0 0

ferro-floculation.. +^F +^F + 0 0

En résumé, malade ayant toujours présenté des réactions très fortement positives jusqu'au 27 juillet avec surfloculation constante en eau distillée, qui persiste seule à la dernière réaction.

OBSERVATION III

Fl... Paralyisie générale. Réaction de B.-W. positive dans le liquide céphalo-rachidien et dans le sang. Vernes Péré = O. A été impaludé déjà en février 1927. On arrête après 14 accès (quinine, arsylène). Entre à Bron de nouveau, il est réimpaludé le 21 juin.

- 1) 4 juillet : Malade en incubation, réaction négative.
- 2) 5 juillet : Après un accès, réaction négative.
- 3) Au moment d'un accès, le 10 juillet, réaction négative.
- 4) Le 27 juillet :

mélano.....	+ ^F + 0 0 0 0
ferro.....	0 0 0 0 0

- 5) Le 3 août :

mélano.....	+ + + 0 + 0
ferro.....	+ + 0 + 0

C'est le véritable type de la réaction positive.

OBSERVATION IV

Mme R... Paralyisie générale. B.-W. très faiblement positif dans le sang. Impaludée le 12 septembre; début des accès le 3 octobre.

Prises de sang :

- 1) Le 5, le surlendemain d'un accès :

Mélano.....	+ + 0 0 0 0
ferro.....	0 0 0 0 0

2) Le 8, apyrétique le lendemain d'un accès :

mélano.....	+ F + F + F + + 0
ferro.....	0 0 + 0 0

3) Le 13, pendant un accès, le premier depuis le 8 octobre :

mélano.....	+ + + 0 0 0
ferro.....	0 0 0 0 0

4) Le 17, malade apyrétique :

mélano.....	+ F + F + F 0 + F 0
ferro.....	+ F + F + + 0

5) Le 27, la malade n'a plus d'accès depuis le 24; elle prend de la quinine (5 jours de suite, 0 gr. 50) :

mélano.....	+ + + + + 0
ferro.....	+ + 0 + 0

OBSERVATION V

Fin... Paralyse générale. B.-W. très faiblement positif dans le sang. Impaludé le 20 septembre. Début des accès le 27 septembre.

1) Le 5, le lendemain d'un accès :

mélano.....	+ F + F + F + + 0
ferro.....	+ F + F 0 + F 0

2) Le 8, le dernier accès date du 6 :

mélano.....	+ F + F + F + + F 0
ferro.....	+ + 0 + F 0

3) Le 13, apyrétique depuis le 6 :

mélano.....	+ + 0 0 + F 0
ferro.....	+ + 0 0 0

4) Le 17, toujours apyrétique :

mélano.....	+ F + F + F 0 + 0
ferro.....	+ F + F + + 0

5) Le 27, plus d'accès depuis le 7 octobre. 10 cachets de quinine 0 gr. 50, 3 injections de stovarsol sodique :

mélano.....	+ + + 0 0 0
ferro.....	+ + 0 0 0

OBSERVATION VI

Cher... Paralyse générale. Impaludation le 25 septembre.
Début des accès le 4 octobre.

- 1) Le 5, pas encore d'accès :
mélano et ferro négatives.
- 2) Le 8, pas encore d'accès :
mélano et ferro négatives.
- 3) Le 13, a eu son dernier accès le 12 :
mélano..... + 0 0 0 0 0
ferro..... 0 0 0 0 0
- 4) Le 17, pendant un accès :
mélano..... + + + 0 + 0
ferro..... 0 0 0 0 0
- 5) Le 27, son dernier accès date du 23 :
mélano..... + + + 0 0 0
ferro..... + + 0 0 0

Chez tous ces malades, la réaction commence à être positive au 9^e ou 10^e accès.

II. Signification de la réaction Sa valeur diagnostique

Nous allons maintenant étudier à la lumière des données précédentes : technique de la réaction et résultats statistiques, la signification de la séro-floculation du paludisme et sa valeur dans le diagnostic de cette affection.

Le dispositif de Henry en fait une réaction sérologique extrêmement sensible, où des facteurs non spécifiques semblent intervenir pour amplifier et mettre en évi-

dence à l'agglutinoscope ou à l'œil nu une floculation spécifique qui par elle-même serait trop faible. Envisageons tout d'abord *ces éléments de sensibilisation de la réaction*.

Ainsi que certaines réactions de floculation de la syphilis ou de la tuberculose, la réaction se déroule en *eau distillée* ou *faiblement salée*. Il y là un facteur qui contribue à la production d'une floculation.

Si la présence en excès d'électrolytes favorise la précipitation des solutions colloïdales et le phénomène connexe de l'agglutination microbienne (Bordet), l'absence totale d'électrolyte est susceptible de jouer un rôle semblable. La très ancienne expérience de Graham le démontre : lorsqu'on prépare au moyen du procédé classique de l'hydrolyse une solution colloïdale d'hydrate de fer, la solution précipiterait si on ne se débarrassait pas de l'impureté électrolytique Hce par la dialyse. Mais si on prolonge cette dialyse jusqu'à l'élimination des dernières traces d'HCl, d'hydroxyle ferrique, après avoir passé par un stade de stabilisation, flocule à nouveau. Ajoutons qu'en ce qui concerne le sérum, la précipitation des globulines, insolubles dans l'eau distillée, est ainsi facilitée par l'absence ou la réduction de Na Cl. L'eau distillée est d'ailleurs employée à elle seule dans certaines réactions de floculation (Klausner dans la syphilis).

La présence de formol dans l'antigène peut jouer un rôle. Le formol est un flocculant normal des colloïdes.

Dans une note récente, Henry a, d'autre part, insisté sur la quantité excessive de formol qui a été employée par MM. Le Bourdellès et Liégeois. Certaines flocula-

tions non spécifiques signalées par ces auteurs seraient liées à l'emploi du formol et seraient une manifestation comparable à la *formol-gélification des sérums* déjà signalée par MM. Gaté et Papacostas.

Il est à noter que les doses de formol utilisées restent très faibles, le taux maximum étant de 1/600, alors que la formol-gélification est produite par l'emploi d'une dose de 2 gouttes de formol du commerce pour 1 cc. de sérum. Les formol-floculations décrites par Papacostas et Gaté nécessitent d'autre part des doses encore supérieures. Les conditions d'observation sont toutes différentes : plusieurs jours à la température du laboratoire pour la formol-gélification ; enfin le phénomène de la gélification n'a jamais été observé au cours de nos recherches. Nous avons cependant entrepris des expériences de contrôle. Le temps nous a manqué pour les développer entièrement. Elles ont permis cependant les intéressantes constatations suivantes : *la plus grande quantité des sérums ne flocule pas avec le formol aux taux de 1/500 et de 1/600. Très exceptionnellement une floculation légère peut être observée. Enfin quelques sérums surfloculant avec l'eau distillée nous ont montré un intéressant phénomène de zone.* Le phénomène se présente dans les conditions suivantes : il s'agit de sérums surfloculant, avec l'eau distillée devenant franchement louches (réactions annulées par les tubes III de la ferro et IV de la mélanofloculation dans la pratique). Avec l'eau distillée formolée, la surfloculation n'est pas plus marquée que la surfloculation en eau distillée, ou même moins marquée, avec les taux forts de formol, par exemple de 1/100 à 1/300, elle est

plus marquée de 1/300 à 1/600, encore sensible avec les taux faibles 1/1.000. *Bref, la floculation semble inhibée par un excès de l'un des réactifs*, le formol, de même que dans la réaction entre le précipitogène et la pricipitine spécifique, la floculation est masquée par un excès d'antigène. Nous n'avons pu suivre à fond l'étude de ce phénomène de zone. Il nous paraît plein d'intérêt parce que le phénomène de zone est surtout le propre des réactions intercolloïdales. Or, ici, l'un des facteurs en présence, le formol, n'est pas un colloïde. Il ne s'agit pas de l'action d'une impureté. Nous avons eu soin de vérifier l'existence du phénomène sur un sérum sensible, avec une solution rigoureusement pure et neutre de formol, obtenue par distillation du triony-méthylène.

Ainsi le formol se montre stabilisant aux dosés fortes, floculant aux doses faibles, ceci seulement dans certains sérums, rares, surfloculant en eau distillée. Le phénomène est très complexe. Il suffit d'ailleurs, pour éliminer les chances d'erreur, de constituer les témoins de la mélando-floculation avec de l'eau formolée aux mêmes taux que les dilutions antigéniques A et A'.

Le signe électrique de l'élément ferrique utilisé comme antigène peut également intervenir. On peut rappeler ici que Vernes avait utilisé primitivement un hydrate de fer colloïdal pour amplifier et mettre en évidence l'hyperfloculabilité du sérum syphilitique. De même peuvent agir les colloïdes hétérogènes non spécifiques que l'on trouve dans l'antigène mélanique, selon la loi qui veut que lorsque un colloïde peut en absorber un

autre, et que les deux colloïdes sont de signe contraire, les deux colloïdes précipitent.

L'intervention de ces facteurs sensibilise à coup sûr la réaction. Mais elle tend à en diminuer la spécificité. Elle nécessite tout au moins la présence et la lecture attentive des témoins, à l'œil nu ou à l'agglutinoscope. Henry, d'ailleurs, est plusieurs fois revenu sur ce point et a longuement insisté sur *la nécessité d'éliminer les réactions où on constate une surfloculation, même très légère, dans le tube témoin.*

Nous pouvons signaler à ce sujet deux légers changements qui nous semblent nécessaires pour perfectionner la réaction : L'un consiste à utiliser dans les tubes témoins (n^{os} 4 et 6 de la mélanofloculation) de l'eau distillée ou faiblement salée, formolée aux taux des autres tubes de la réaction. Il nous paraît en second lieu préférable de préparer en eau salée, et non plus en eau distillée, l'émulsion mère de l'antigène destiné au tube 5^o de la mélanofloculation et 4^o de la ferrofloculation.

En face de ces facteurs non spécifiques se présentent d'autre part *les facteurs propres de la réaction*, homologues des pigments palustres, sels ferriques et pigments mélaniques. Leur action spécifique est probable. Il y a lieu cependant en ce qui concerne l'antigène mélanique de rappeler quelques données relatives au problème de la structure et de l'origine des mélanines.

LES MÉLANINES sont caractérisées par des propriétés générales : ce sont des corps noirs, insolubles dans l'eau, l'alcool, l'éther, le chloroforme et le sulfure de

carbone. La potasse les dissout lentement avec dégagement d'ammoniaque. Les acides dissolvent également les mélanines. D'après Bruno Bloch et Schaaf, l'alcool en dissoudrait des traces, ainsi que la pyridine. Les mélanines sont fluorescentes à l'action des rayons ultra-violet, elles réduisent les solutions de nitrate d'argent et d'acide osmique. Elles sont décolorées par le chlore.

Ces caractères s'appliquent à toute une série de pigments : pigment palustre, pigment de la choroïde, de la peau, des cheveux, pigments tumoraux, etc. La composition chimique centésimale de ces deux pigments est assez variable suivant les échantillons et aussi, semble-t-il, selon les méthodes et les observateurs. Elles contiennent du carbone, de l'hydrogène, de l'azote, de l'oxygène, pour tous les pigments et aussi presque toujours le soufre (sauf le pigment choroïdien).

L'origine des pigments mélaniques a donné lieu à de nombreuses controverses. On discute encore pour savoir s'il y a identité ou diversité d'origine entre les divers pigments.

L'origine sanguine est universellement admise pour le pigment palustre, il apparaît évidemment lié à la destruction de l'hémoglobine. On discute au contraire sur l'origine de la mélanine cutanée, à laquelle la mélanine choroïdienne paraît bien apparentée. On a supposé jusqu'à la fin du dernier siècle que le pigment cutané était d'origine hématique. Une autre théorie fait dériver la mélanine d'un chromogène préexistant dans la peau, et qui serait voisin d'aminophénols tels que la tyrosine ou la dioxyphénylalanine (par abréviation dopa de B. Bloch), la tyrosine a été mise en évidence

dans les pigments des crustacés décapodes (Vernes), la dopa dans les ailes pigmentées de certains insectes (Schnalfüss et Müller), dans les cocons d'insectes (Sata et Brecher). Le chromogène se transformerait en pigment par oxydation et polymérisation sous l'influence d'une diastase qu'on a cherché à mettre en évidence. On a rencontré quelquefois chez les insectes une tyrosinase, chez les vertébrés la présence de tyrosinase dans la peau est plus discutée. Bloch et Schaaf auraient mis en évidence chez un jeune lapin l'existence au niveau de la peau d'une diastase spécifique de la dopa, la dopase. Les méthodes histochimiques décèlent d'autre part l'existence dans la peau d'un ferment mélanogène : des coupes de peau imprégnées d'une solution de dopa à 1 ou 2 0/00 présentent après 24 heures des grains bruns histologiquement semblables à la mélanine. On objecte à la théorie précédente l'impossibilité d'extraire de la peau humaine, par les méthodes les plus sensibles, la dopa et la dopase. D'autre part, la théorie hématique continue à être maintenue par certains auteurs, en particulier des auteurs italiens. D'après ces derniers, la mélanine viendrait de l'hémoglobine. Elle posséderait en effet un noyau pyrrolique, comme les porphyrines dérivées de l'hémoglobine, qui est pourvue d'un noyau tétrapyrrolique. Le pyrrol peut, en effet, être mis en évidence dans les produits de décomposition de la mélanine cutanée, mais en petite quantité. Les coupes de peau sont colorées par le pyrrol comme par la dopase, mais avec moins d'intensité. Quattrini a montré que des injections sous-cutanées de pyrrol chez le lapin provoquent des aires brunes du 9^e au 18^e jour. Elles

n'apparaissent jamais chez l'albinos ni dans les aires blanches des animaux pigmentés.

La question n'est, en somme, pas élucidée. Dejust, qui a consacré à la question un article très documenté, auquel nous empruntons ces détails, termine en s'exprimant de la façon suivante :

« En manière de conclusion, nous avouons notre
« ignorance, et de la nature exacte du pigment méla-
« nique, et de son mode de production... Nous ignorons
« la nature exacte du chromogène qui engendre ce
« pigment... Quant au processus qui détermine la for-
« mation de la mélanine, on ne peut le considérer
« comme étant totalement élucidé. »

Les liens de parenté entre les diverses mélanines ne sont donc pas encore entièrement élucidés et l'antigène homologue employé dans la réaction ne peut pas, du fait des données actuelles sur la mélanogénèse, être encore considérée comme certainement spécifique.

D'après ces données, la réaction de Henry peut être interprétée de deux façons : ou bien il s'agit d'une hyperfloculabilité des sérums paludéens, analogue à celle qui a été constatée dans d'autres maladies infectieuses. Il s'agirait d'une hyperfloculabilité non spécifique des protéines sériques analogue à celle qui a été observée en présence de l'eau distillée par Klausner chez les syphilitiques.

Ou bien la réaction est endogénique et spécifique. Comme l'a dit M. le Professeur agrégé Le Bourdellès dans sa communication au sujet de cette réaction, la valeur d'une réaction de floculation ne peut être définitivement établie que sur le vu de milliers d'examen.

Disons seulement que les résultats statistiques obtenus jusqu'à présent sont en faveur de la spécificité de la réaction. Disons aussi que chez quelques-uns de nos malades, que nous avons pu suivre en trop petit nombre à ce point de vue, la séro-floculation s'est montrée indépendante d'autres réactions sérologiques de floculation. C'est ainsi qu'un de nos malades, H..., en observation pour splénomégalie volumineuse et irréductible, d'origine palustre probable, dont la mélan et la ferro-floculation étaient massivement positives, a donné avec les réactions de Vernes les chiffres suivants : Péréthynol, 0. Résorine, 51. La réaction de BW. et celle de Besredka étaient négatives.

En ce qui concerne la spécificité d'autre part, un fait essentiel doit être mis rigoureusement en évidence : la réaction due chez le paludéen à la destruction globulaire paraît vraiment spécifique. Il s'agit d'une spécificité non point vis-à-vis de l'hématozoaire, mais bien des protéines hématocytoclastiques en général. Il est courant d'avoir des réactions positives dans les processus hématocytoclastiques. Ainsi s'expliquent certaines réactions faites par Henry dans les états anémiques intenses non paludéens, dans la leucémie myéloïde. Notons aussi à ce propos le fait signalé par Henry de deux choroïdites non palustres ayant donné une mélan-floculation positive et une ferro-floculation négative. Le temps nous a manqué pour ces recherches. Un sérum de malade atteint d'anémie pernicieuse, dû à l'obligeance de M. le Docteur Goyet, a floculé très légèrement en présence de l'antigène ferrique, et n'a rien donné en présence de l'antigène mélanique.

CHAPITRE IV

Intérêt pratique de la Réaction

Bien que la réaction de Henry mérite encore d'être perfectionnée et précisée dans sa technique, elle paraît cependant susceptible d'ores et déjà d'être utilisée dans la pratique médicale. Son intérêt est à la fois d'ordre diagnostique, thérapeutique, épidémiologique.

1° La réaction de Henry et le diagnostic du paludisme

DANS LE PALUDISME PRIMAIRE, le frottis de sang sur lame donne des indications précieuses, l'hématozoaire est facile à trouver, à cause de son abondance et de sa présence constante. D'autre part, la réaction de Henry apparaît seulement à la fin de cette période. Elle ne sera donc utile qu'au bout d'une dizaine de jours.

DANS LA PÉRIODE SECONDAIRE, on voit seulement apparaître l'hématozoaire dans le sang périphérique au moment de l'accès fébrile, dans l'intervalle des accès,

au contraire, les hématozoaires sont rares ou absents. La réaction de Henry est quelquefois négative pendant les accès. Ce phénomène, noté par Henry, a été retrouvé par nous à diverses reprises. Par contre, la réaction est généralement positive dans l'intervalle, même chez le malade soumis au traitement. Il apparaît donc que la recherche de l'hématozoaire de Laveran et la réaction de Henry se complètent utilement. On fera la séro-réaction en particulier quand on se trouvera en face d'un malade ayant eu des accès fébriles irréguliers et actuellement en période d'apyrexie. Elle orientera le diagnostic et fera faire de nouvelles recherches de l'hématozoaire. Il existe un paludisme larvé où les parasites sont difficiles à découvrir. La séro-réaction trouvera là une utilisation précieuse.

On pouvait se demander si la réaction se montrait positive dans le PALUDISME DES RAPATRIÉS, chez ces sujets bien étudiés il y a quelques années par le Professeur Rieux, impaludés gravement à Salonique, en Orient ou en Afrique du Nord, mais rapatriés précocement et non soumis comme les indigènes et les coloniaux à de multiples réinfections estivo-autumnales. D'après notre statistique, la séro-floculation est presque toujours négative chez ces malades. Il semble donc que la réaction ne peut servir à établir le diagnostic rétrospectif de paludisme dans tous les cas, mais seulement lorsque l'imprégnation pigmentaire a été intense et répétée. Sinon, le pigment s'élimine, les endo-anticorps ne survivent pas longtemps à la disparition de l'endogène. Comme l'a dit le Professeur agrégé Le Bourdellès : « Le paludisme est une infection à endogène labile. »

Au contraire, chez les malades ayant longtemps vécu en pays d'épidémie palustre, ayant subi de nombreuses réinfections, apparaît la phase des LÉSIONS VISCÉRALES APYRÉTIQUES : syndromes spléno-hépatiques, néphrites chroniques, aortites. Dans l'étiologie des ces complexes terminaux anatomo et physiopathologiques, peuvent intervenir d'autres facteurs que le paludisme : la syphilis, l'amibiase, les auto ou hétéro-intoxications. Il est souvent difficile à ce moment de faire la part du paludisme, car l'hématozoaire est alors exceptionnel dans le sang périphérique. On est entré dans la phase « *endogénique* » de la maladie. La réaction de Henry, qui a donné jusqu'alors presque toujours des résultats positifs dans des cas semblables, peut servir à démêler ces difficultés diagnostiques. Elle paraît nettement indépendante des réactions spécifiques de la syphilis : réaction de fixation du complément, réaction de floculation. Les paludismes viscéraux graves apparaissent plus rares qu'on ne le supposait il y a quelques années, mais cependant, comme le dit Henry : « Bien que dans « ces affections, l'alcoolisme, la syphilis jouent un rôle, « méconnaître celui de l'hématozoaire serait priver le « malade d'un sérum thérapeutique important. »

2° La Réaction de Henry et le traitement du paludisme

LA THÉRAPEUTIQUE demandera aussi secours à la séro-réaction pour le contrôle du traitement. Henry insiste particulièrement sur ce rôle primordial : « Lors-

« que les accès s'espacent, si le traitement est insuffi-
« sant, l'état général restant assez précaire, la réaction
« persiste comme test de l'infection. Si l'état général
« s'améliore notablement, la maladie évoluant nette-
« ment vers la guérison, la réaction est inconstante.
« Elle peut disparaître puis réapparaître de nouveau,
« suivant le flux et le reflux de l'infection. Nous avons
« pu voir dans un cas une réaction éteinte réapparaître
« à la veille d'un accès, comme témoignage d'un pro-
« cessus latent, préface de celui qui s'exerce lorsque le
« paludisme passe à l'état chronique. Une seule cons-
« tatation de réaction négative, chez un paludéen en
« voie de guérison, n'autorise donc pas à proclamer la
« stérilisation définitive. Pour savoir dans quelles con-
« ditions la guérison peut être affirmée par des exa-
« mens sérologiques répétés, de nombreuses observa-
« tions sont encore nécessaires. En tous cas, un palu-
« déen ayant encore une réaction positive n'est pas
« guéri. »

Henry ajoute quelques considérations sur le traite-
ment par l'arsenic (acétylarsan joint à la quinine). « Il
« semble qu'on réalise une action de fixation et d'utili-
« sation hémopoïétique des pigments ferrugineux
« véhiculés dans l'organisme. Ces substances fixées,
« utilisées, ne provoquent plus la formation de préci-
« pitines tandis que l'organisme se tonifie rapidement.
« Nous trouvons une raison de plus d'utiliser dans la
« fièvre tierce le stovarsol pour remplacer la quinine
« comme parasiticide. Le métharfer Bouty, chez les
« paludéens anémiés, a également un heureux effet :

« On peut concevoir son utilisation comme une sorte
« d'antigénothérapie. »

3° La réaction de Henry et l'épidémiologie du paludisme

La séro-réaction pourra peut-être également être utilisée dans LES ÉTUDES ÉPIDÉMIOLOGIQUES. On sait que le degré d'infestation d'une région par le paludisme se mesure par *l'index endémique*, qui indique le nombre de sujets parasités par rapport aux individus sains. Cet index résulte de l'étude combinée de *l'index splénique* (pourcentage des grosses rates chez les enfants de 1 à 5 ans) et de *l'index plasmodique* (pourcentage des enfants non traités ayant l'hématozoaire dans le sang). Ce dernier indice est long à établir et prête à des erreurs (difficultés que l'on a souvent à dépister quelques rares gamètes). Henry préconise un manuel indice (*indice sérologique*). Il propose pour cela un dispositif simplifié : quelques gouttes de sérum déposées dans un tube à séro-diagnostic de 8 mm. de diamètre, en utilisant une solution de métharfer à 1/450. Ce serait une aide précieuse pour les recherches de cet ordre.

On voit par ces quelques données la portée pratique de la séro-réaction du paludisme. On peut donc souhaiter qu'elle soit employée par de nombreux observateurs. Elle peut, dès à présent, présenter une certaine utilité, et chaque nouvel essai qui en sera fait, en concordance si possible avec la recherche du parasite, et la clinique,

précisera de plus en plus son emploi. La séro-réaction ne doit évidemment pas faire négliger les autres symptômes hématologiques.

D'autre part, il serait sans doute excessif d'escompter d'une réaction sérologique, témoin d'une maladie infectieuse, 100 pour 100 de résultats. Ce serait mal comprendre l'utilisation des méthodes biologiques. Leurs données sont des signes comme les autres ; elles peuvent ne pas présenter une constance absolue, et n'ont, seules, qu'une valeur relative.

CHAPITRE V

La réaction de Henry et la Pathogénie du Paludisme

L'existence des *endogènes palustres*, qui semble démontrée par les résultats cliniques de la réaction de Henry, semble donner l'explication de quelques phénomènes, jusque là mystérieux, qui se passent dans l'organisme atteint de paludisme ; cette notion semble compléter les idées admises jusqu'alors, qui ne fournissent que des explications partielles, et parfois non satisfaisantes, sur la pathogénie de cette infection complexe et cyclique. Dans une communication récente à la Société médicale des Hôpitaux de Lyon, M. le Professeur agrégé Le Bourdellès a développé les vues suivantes à ce sujet.

Dans la question de la pathogénie du paludisme comme dans tout chapitre de cet ordre en pathologie générale, il faut envisager deux facteurs : l'agent causal et son action, le terrain et sa réaction.

Depuis la découverte de l'agent spécifique de l'infection palustre, par Laveran, bien des chercheurs se sont efforcés de déceler le mécanisme de l'action de ce parasite dans l'organisme, s'attaquant ainsi au problème, non plus de l'étiologie, mais de la pathogénie de l'infection palustre.

On a incriminé ainsi successivement L'ACTION SPOLIATRICE du parasite sur les globules rouges, qui se déduit naturellement de son caractère endoglobulaire, L'ACTION MÉCANIQUE, qui ne s'observe que dans l'accès pernicieux où les réseaux capillaires des centres nerveux apparaissent littéralement « embouteillés » par la masse énorme des hématies parasitées.

Kelsch et Kiener, dans leur TRAITÉ du PALUDISME, admettent l'hypothèse d'une ACTION TOXIQUE de l'hématozoaire ; ils parlent « d'intoxication palustre aiguë et chronique ». D'ailleurs, plus récemment, Rosenau décrit une *toxine pyrétogène* ; d'autres auteurs signalent une *toxine hémolytique* responsable de l'hémoglobinurie palustre (Casagrandi et de Plasi). Machiafava et Tchernikow parlent d'une *toxine soluble* produisant des accidents nerveux. Cette hypothèse d'une action toxique est abandonnée aujourd'hui.

L'action d'une toxine analogue aux toxines microbiennes n'ayant pu être démontrée, on incrimina ensuite une action physique du parasite, comparable au choc colloïdoclasique. Abrami et Sénevet ont assimilé l'accès palustre à une crise hémoclasique. On trouve en effet dans l'accès palustre certains éléments de la crise vasculo-sanguine de Widal. C'est ainsi que, depuis longtemps déjà, Vincent, puis Billet, ont insisté parti-

culièrement sur la mononucléose au cours de l'accès palustre.

Il est certain, également, que les produits de désintégration cellulaire semblent devoir jouer un rôle. C'est ainsi que les Professeurs Vincent et Rieux, dans leur article Paludisme, du nouveau traité de Médecine, s'expriment de la façon suivante :

« On peut accepter enfin que les produits de désin-
« tégration, ceux du parasite lui-même et ceux des
« hématies parasitées et des leucocytes mélanifères,
« jouent un rôle dans la pathogénie du paludisme.
« Bien des faits peuvent être interprétés par eux : les
« accidents nerveux déjà nommés, les symptômes ré-
« naux fonctionnels d'abord, puis organiques ensuite,
« et pouvant aboutir à la néphrite, enfin et surtout les
« troubles mixtes spléno-hépatiques du paludisme.
« grave et prolongé ; organes plus directement en
« cause dans cette désintégration cellulaire interne, la
« rate et le foie en arrivent à la sclérose, et même,
« comme nous le verrons, à la réalisation du syndrome
« de Laënnec (4). »

Mais passons maintenant à la question du terrain. Devant l'infection palustre, l'organisme, comme dans toute affection microbienne, réagit et se modifie. Le polymorphisme de l'affection en témoigne déjà. L'organisme réagit à l'infection palustre tout d'abord par un état fébrile continu, ensuite par un état fébrile discontinu, et en dernier lieu le paludisme chronique, sorte de

(4) Nouveau traité de Médecine, Fasc. V. p. 99.

phase tertiaire de l'infection palustre, va se manifester par le développement des lésions viscérales.

Les recherches de laboratoire, d'autre part, ont prouvé cette évolution du terrain. Les études sérologiques ont prouvé l'existence des anticorps palustres. Enfin, l'immunologie vient montrer l'existence d'une sorte d'immunité relative palustre. Les faits expérimentaux recueillis tout d'abord dans le paludisme des oiseaux par les frères Sergent, puis chez l'homme depuis que l'on pratique le traitement de la paralysie générale par la malariathérapie, ont montré que l'impaludé se montre moins sensible à une nouvelle inoculation de sang virulent. Les faits épidémiologiques sont aussi en faveur de cette modification du terrain palustre dans le sens de l'immunité.

Edmond Sergent, Parrot et Donatien ont insisté sur l'état de prémunition que présentent les indigènes et les Européens acclimatés contre les réinfections. Cette immunité, partielle il est vrai, est cependant suffisante contre les accidents graves du paludisme. (Cliffort, A. Gill et S.-R. Christophers.)

La réaction de Henry, qui semble bien prouver l'existence « *d'endogènes* » palustres, jette un jour nouveau sur la pathogénie du paludisme dans ses phases successives : fébrile continue, fébrile intermittente, phase de lésions viscérales.

Dans la PHASE PRIMAIRE de l'infection, caractérisée par la fièvre continue, on a affaire, semble-t-il, à une période exclusivement « *antigénique* » de la maladie, tout au moins au début. Les documents manquent actuellement sur cette période de la maladie en ce qui concerne

la séro-floculation. Disons cependant que, d'après Henry, les endogènes apparaîtraient vers le 10^e jour de l'infection. D'après nos recherches personnelles chez les paralytiques généraux, la séro-floculation deviendrait positive du 8^e au 12^e accès.

On entre bientôt dans la phase secondaire de la maladie, caractérisée par le cycle thermique classique, par la fièvre intermittente. Dès ce moment une « *immunité antigénique* » relative semble être établie vis-à-vis du parasite qui ne détermine plus l'apparition d'un cycle thermique continu, les humeurs présentant d'autre part, après chaque accès, un pouvoir schizontolytique élevé (Abrami et Senevet). Mais à ce moment sans doute, les « *endogènes* » entrent en jeu, libérés au moment des accès par la destruction globulaire. Ils jouent sans doute aussi leur rôle en tant que protéines hétérogènes dans les phénomènes de choc qui marquent l'accès palustre, et qui se traduisent par la crise vasculo-sanguine, bien mise en évidence également par Abrami et Senevet. Cette phase de l'affection, selon la théorie du Professeur agrégé Le Bourdellès, serait la phase « *antigénique-endogénique* » de l'infection palustre.

Dans la PHASE CHRONIQUE, l'antigène a disparu, tout au moins du sang périphérique, et il n'est mis que difficilement en évidence dans les parenchymes viscéraux. Mais, dans ces mêmes parenchymes, le pigment palustre s'est accumulé, particulièrement si des réinfections se sont produites ; il infiltre la travée hépatique, la trame splénique, s'accumule dans le parenchyme rénal. Le microscope, qui ne décèle plus ou presque

plus le parasite, montre facilement cette surcharge pigmentaire : l'activation des tissus en contact de l'endogène se poursuit, mais elle est intra-cellulaire et non plus intra-humorale. La floculation spécifique in vivo se révèle non plus par la fièvre et le choc, mais par la dégénérescence des éléments nobles parenchymateux et le développement des lésions viscérales. Nous sommes donc dans la phase exclusivement « endogénique » de la maladie, et il semble que la notion d' « endogène » jette ici quelques lumières sur le mécanisme pathogénique deviné de longue date par quelques malariologues mais demeuré un peu mystérieux dans son essence, des produits de désintégration cellulaire qui peuvent naître au contact de l'hématozoaire de Laveran.

CHAPITRE VI

Les endogènes en Biologie

La séro-floculation du paludisme repose sur une hypothèse directrice, celle de l'existence des « *endogènes* » dont l'avenir dira définitivement quelle est la valeur en ce qui concerne la réaction, mais qui, du point de vue de la biologie générale, présente dès à présent une réelle importance.

Rappelons que, d'après Henry, « à côté des exoanti-
« gènes, on peut envisager des antigènes produits dans
« l'organisme même, à la faveur de divers processus,
« infectieux ou autres. Ces antigènes, *que nous appe-*
« *lons endogènes*, peuvent donner lieu à la formation
« d'anticorps spéciaux, les « *antiendogènes* ». Dans le
« présent chapitre, nous nous efforcerons de mettre en
« évidence la réalité et l'intérêt de cette conception. »

Il est aujourd'hui bien établi que nos propres protéiques sont susceptibles de s' « hétérogénéiser » sous

l'influence de divers facteurs : physiques, mécaniques, chimiques, biologiques, et de donner naissances à des accidents morbides, à des phénomènes de choc, comparables à ceux que provoque la pénétration par la voie parentérale d'une exoprotéine, le type de ces affections nous est donné par l'hémoglobinurie paroxystique, où, comme l'ont démontré le Professeur Widal et ses collaborateurs, un simple agent physique, le froid, suffit à disloquer le complexe protéique humoral qui devient un agent de choc. Il est d'autres exemples aujourd'hui de ces chocs protéiques, survenant par introduction parentérale d'une albumine hétérogène. LE COUP *de* CHALEUR a été considéré comme d'ordre humoral (Ch. Richet fils). L'inoculation de sang chauffé à un animal neuf provoque expérimentalement des troubles identiques. Il y aurait une hémoclasie a calore comme il y a une hémoclasie a frigore. La radio-cytolise, sous l'influence des rayons X, provoquerait également des phénomènes de choc par libération d'hétéro-protéines responsables du « mal des radiations pénétrantes » de Bécélère (Mlle Giraud, G. Giraud et G. Paris). Les traumatismes enfin pourraient libérer des autolysats musculaires responsables en partie, en même temps que l'inhibition nerveuse, du choc traumatique, si fréquemment observé pendant la guerre à la suite des broiements musculaires, particulièrement après les levées de garrot. (P. Delbet, P. Duval et Grigaut.)

Certains agents chimiques semblent provoquer l'apparition d'hétéroprotéines par l'intermédiaire desquelles elles se montrent aptes à provoquer des chocs. Nous avons en vue surtout les arsénobenzènes. Jeanselme

et Pomaret ont enregistré dans la crise nitritoïde les tests du choc. Ils attribuent les accidents à la constitution d'une flocculation « protéino-arséno-phénolique » dont la formation intra-vasculaire lors de l'infection représente une rupture de l'équilibre des colloïdes du sang, se traduisant par des phénomènes physiologiques du même ordre que les chocs anaphylactiques vrai, peptonique et barytique.

L'existence d'hétéroprotéines prenant naissance aux dépens de nos propres tissus et susceptibles de provoquer des phénomènes morbides est aujourd'hui démontrée. Nous devons maintenant faire un pas de plus et envisager si ces hétéroprotéines peuvent être des « *endogènes* ». Nous devons démontrer que ces corps hétéroprotéiques sont susceptibles de provoquer à leur contact une sorte de sensibilisation et d'activation de nos humeurs et de nos tissus, de provoquer en un mot la formation d'« *anti-endogènes* », (ou « *endo-anticorps* »), comparables aux anticorps qui jouent dans les phénomènes d'immunité et d'anaphylaxie liés aux *exo-antigènes*.

Il s'agit donc là d'un problème biologique général et qui dépasse les limites de la séro-flocculation du paludisme. M. le Professeur agrégé Le Bourdellès, dans une note succincte, s'est efforcé récemment d'en tracer les lignes générales et d'en montrer l'intérêt.

Disons tout d'abord que si le terme heureux « *d'endogène* », créé par Henry, est venu fixer la réflexion sur cet intéressant problème, l'idée a déjà été émise par d'autres auteurs qui ont attribué le « pouvoir endogène » à des facteurs mécaniques, chimiques, biologiques.

FACTEURS MÉCANIQUES ENDOGÉNIQUES. — Nous devons rappeler ici les travaux de Fenton Turck, de New-York (1922). Cet auteur a attribué les accidents du choc traumatique à une substance nommée « cytotte », substance intra-cellulaire, véritable endogène, susceptible de provoquer par injection intra-cellulaire la production d'anti-endogènes vaccinnants.

FACTEURS CHIMIQUES. — On a beaucoup discuté pour savoir si l'anaphylaxie pouvait être provoquée par un antigène non protéique, s'il fallait par exemple rattacher à l'anaphylaxie les idiosyncrasies médicamenteuses. Il semble bien, à la lumière des travaux récents, que l'antigène soit toujours protéique, les anaphylactogènes non protéiques agissant par l'intermédiaire d'un endogène. C'est ainsi que Wolff Eisner admet que les réactions médicamenteuses sont produites par les protéines du sang et de nos tissus, transformées par les produits chimiques en protéines étrangères à l'animal injecté. Landsteiner a montré que les protéines du sérum d'un animal peuvent être modifiées par addition de radicaux chimiques simples et que le composé artificiel obtenu provoque chez l'animal auquel on l'injecte la formation de précipiturs pour ce composé protéique. L'hétéro-protéine en jeu dans la crise nitritoïde des arsénobenzènes se comporte elle-même à l'occasion comme un endogène. On sait, en effet, que ces accidents sont vraiment des accidents de réinjection et qu'il est des sujets hypersensibilisés. Tel était le cas du Docteur B... (Milian), chez lequel l'inhalation de l'émanation d'une ampoule de 914, et l'injection sous-cutanée et lente de

0 gr. 02 du même produit, suffisait à déclancher la crise nitritoïde. Il s'agit, évidemment, dans de tels cas, d'anaphylaxie, non plus de choc.

FACTEURS ANIMÉS. — Il est à supposer qu'il est des agents animés doués de « pouvoir endogène », autres que l'hématozoaire de Laveran. Il convient de rappeler ici les travaux antérieurs et un peu tombés dans l'oubli d'Abderhalden. Cet auteur avait supposé toute pénétration dans le plasma sanguin d'éléments protéiques appartenant à l'organisme même, mais auquel l'accès du liquide circulant est normalement interdit, a pour conséquence, aussi bien que l'administration parentérale d'albumines de provenance étrangère, l'apparition dans le sang de ferments étroitement spécifiques. Cette conception purement chimique d'Abderhalden n'a pu être vérifiée sous cette forme. Peut-être est-elle destinée à resusciter, si l'on admet que l'action des endogènes est plus physique et biologique que chimique, qu'elle se traduit non par la production de ferments, et d'une fermentation, mais par l'apparition d'anti-endogènes et d'une floculation spécifique.

Quoi qu'il en soit, M. le Professeur agrégé Le Bourdellès s'est particulièrement attaché à mettre en lumière le bénéfice que pouvait retirer de l'hypothèse endogénique la pathologie générale et l'étude des maladies infectieuses. Et tout d'abord, il est une maladie chronique où le rôle des endogènes est peut-être plus important que dans le paludisme, affection à « *endogène labilé* ». C'est la syphilis. Ici se pose le problème de la réaction de Wassermann et des réactions de floculation de la syphilis.

L'on sait depuis longtemps que l'antigène syphilitique proprement dit ne joue aucun rôle dans le mécanisme de ces réactions. Les antigènes actuellement employés dans leur pratique ne contiennent pas de tréponèmes. Mais on doit souligner que ces « antigènes de substitution » sont tous constitués par des extraits de tissus. Il en est ainsi des multiples antigènes du Wassermann (Bordet, Ruelens, Noguchi, Demoulières). Il en est de même aussi des multiples réactions de floculation de la syphilis. S'agit-il dans ces réactions d'une labilité banale de certaines protéines, du simple « décalage » d'un phénomène de zone, ou, dans ces réactions, un élément spécifique « *endogénique* » intervient-il, amplifié peut-être dans les divers dispositifs réactionnels utilisés, par des facteurs non spécifiques ? On ne saurait le dire à l'heure actuelle. Notons cependant quelques faits en faveur de la théorie endogénique. Ce sont tout d'abord les expériences de Sachs (1925). Sachs a observé qu'un animal injecté avec ses propres lipoïdes, au préalable mélangés avec du sérum de porc, produit des auto-anticorps pour les lipoïdes. Il suppose que la réaction de Wassermann et les réactions de floculation résultent de la production d'auto-anticorps particulièrement abondants dans la syphilis. De même que le sérum de porc, dans les expériences de Sachs, les spirochetes seraient susceptibles d'« activer » les lipoïdes de l'organisme.

Un autre fait plaide en faveur du caractère « *d'activité lésionnelle* » de la syphilis. C'est la rareté constante du tréponème au fur et à mesure que progresse l'évolution syphilitique. Pullulant dans le chancre, il est déjà rare dans les lésions secondaires, introuvable

où rare dans l'aortite, les tabès, la paralysie générale. La théorie endogénique peut rendre compte de ces faits, s'ils ne sont pas toutefois sous la dépendance des formes filtrautes du virus sur lesquelles ont récemment insisté Levadité et ses collaborateurs.

La notion d'endogène peut rendre compte enfin d'autres faits pathologiques encore mal éclairés. C'est le cas par exemple de certaines manifestations tardives des maladies infectieuses, telles que le syndrome oculo-articulaire tardif de la dysenterie bacillaire, où le microscope ne met en évidence au niveau des lésions ni le germe spécifique, ni des agents d'association secondaire. Peut-être s'apparente-t-il à certaines arthropathies protéiniques, et est-il lié à une résorption d'hétéroprotéines définies, au niveau de la vaste surface que constitue la muqueuse intestinale exulcérée.

L'action fermentative des bactéries est bien connue vis-à-vis des sucres. Elle a été moins étudiée vis-à-vis des protéines. Peut-être existe-t-il des étapes définies et limitées dans la désintégration protéique qui ne va point fatalement jusqu'à la destruction complète que savent provoquer certaines anaérobies.

Peut-être aussi le pouvoir fermentatif ne s'exerce-t-il que vis-à-vis de certaines protéines de l'organisme. Ainsi la notion d'endogène s'apparente-t-elle étroitement par certains points à la notion de tropisme, à l'électivité cellulaire de Bard. Plus encore que les bactéries, LES VIRUS FILTRANTS, ou les virus ferments, nous apparaissent doués de tropisme et de « pouvoir endogène » éventuel. Les réactions de l'organisme en leur présence apparaissent complexes. Il suffit de citer

seulement ici l'allergie vaccinale. C'est par des jeux doubles ou multiples d'anticorps : répliques multiples de l'organisme au vaccin antigène, anti-toxines et ergines de V. Pirquet, coagulines et lysines de M. Nicolle que l'on s'est efforcé d'expliquer les multiples aspects de l'allergie. Peut-être sa complexité s'explique mieux par une dualité d'antigène, par un état antigénique endogénique, que par une dualité d'anticorps.

L'action des vaccins vivants, en dernier lieu, qui apparaît toujours, dans nombre d'infections, un peu particulière et différente de celle des corps bactériens tués ou des produits solubles microbiens, peut résulter en partie de leur activité endogénique, rien n'empêche de penser à l'existence d'endo-anticorps (anti-endogène) immunisants, aussi bien qu'à celle d'endo-anticorps sensibilisants.

Mais ce ne sont là que des hypothèses pures; il n'est guère possible de les développer davantage, car l'état actuel de la technique ne permet guère de les affronter aux rigueurs de l'expérience.

Elles ne sauraient trouver leur excuse que dans leur commodité pour expliquer des faits acquis.

Conclusions

I. — LA SÉRO-RÉACTION DE HENRY se propose de contribuer au diagnostic de l'infection palustre. Elle repose sur un principe nouveau, celui des « *endogènes* ». M. Henry admet que les pigments du paludisme, pigment mélanique et pigment ferrique, sont doués d'une activité spéciale et se comportent comme des antigènes. Ces « *endogènes* » sont susceptibles de provoquer l'apparition d'anticorps: *les anti-endogènes*. Ces anticorps spéciaux sont décelés par une réaction de floculation dans le sérum.

II. — Comme il n'est guère possible d'isoler pratiquement les pigments de l'organisme du malade, on emploie pour cette réaction de floculation des corps analogues, qui sont en somme « *des antigènes de substitution* ». On emploie des pigments choroïdiens ou une solution de métharfer pour provoquer la floculation dans le sérum.

III. — Comme toute réaction de floculation, le système employé comporte des éléments de nature banale (eau distillée, colloïdes) et des éléments spéciaux, sels ferriques et mélanine choroïdienne. Les liens de parenté entre

la mélanine choréïdienne et le pigment palustre ne sont pas toutefois établis d'une façon certaine; les résultats statistiques établis, sans permettre de juger de la nature de la réaction, plaident en faveur de son intérêt clinique et diagnostique.

IV. — La méthode de Henry, dans son état actuel, peut être utilisée comme réaction auxiliaire de diagnostic, comme guide thérapeutique, comme index épidémiologique.

V. — La séro-floculation jette également une certaine lumière sur la PATHOGÉNIE DU PALUDISME. « *L'activité antigénique* » probable des pigments palustres laisse à penser notamment que leur libération brusque intrahumorale, au moment de l'éclatement globulaire, joue un rôle dans l'aspect de choc de l'accès palustre et que leur accumulation intra-cellulaire provoque activement la dégénérescence des éléments nobles parenchymateux et le développement des lésions viscérales qui caractérisent le paludisme de réinfection (phase endogénique de l'infection palustre).

VI. — L'hypothèse directrice sur laquelle repose la réaction de Henry : l'existence « DES ENDOGÈNES » et des « ANTI-ENDOGENES », présente un intérêt biologique certain. L'apparition d'hétéro-protéines, créées aux dépens de nos propres tissus, sous l'influence de causes diverses: mécaniques, physiques, chimiques, microbiennes, est démontrée de longue date; leur action de choc a donné lieu, il y a quelques années, à de nombreu-

ses recherches. Il a été démontré également que dans quelques cas, elles peuvent créer un état d'hypersensibilité anaphylactique; la notion d'endogène ramène a nouveau l'attention vers ce problème biologique important, dont elle tend à élargir le domaine, en laissant soupçonner LA POSSIBILITÉ POUR LES PROTOZOAIRES ET LES MICROBES DE CRÉER DES SUBSTANCES ENDOGÈNES.

Vu :
LE DOYEN,
JEAN LEPINE.

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE,
P. COURMONT.

Vu et permis d'imprimer

Lyon, le 23 Novembre 1928.

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,
GHEUSI.

Bibliographie

- ABRAMI (P.) et SENEVET (G.). — Recherches sur la pathogénie du paludisme à plasmodium faciparum. Rôle de l'immunité. La Réaction schizontolytique. Mécanisme des rechutes. *Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 16 mars 1917, p. 519-534.
- Pathogénie de l'accès palustre. *Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 12 juin 1919, n° 19, p. 530 et 537.
- ASBELEW (W.-N.). — Ein beitrage zur Wassermannschen Reaktion bei malaria. *Centralbl. für Bakt.*, I, t. XCVL, 15 septembre 1925, p. 114-118.
- BOURDELLES (B. LE). — La notion d'Endogène. Sa portée biologique générale. *C. R. séances Soc. Biol. Lyon*, 24 avril 1928, t. XCVIII, p. 1340.
- La réaction de Henry. Son intérêt clinique et épidémiologique. *Soc. Méd. Hôp. Lyon*, 24 avril 1928. (*Lyon Méd.* du 7 oct. 1928, p. 432-436.)
- BORDET. — Traité de l'immunité dans les maladies infectieuses. Paris, Masson, 1920.
- CARNOT (P.). — Sur le mécanisme de la disparition des schizontes dans le sang périphérique au cours des accès de paludisme. *C. R. Soc. Biol.*, t. LXXX, 16 juin 1917, p. 575.
- Sur la schizontolyse au cours de l'accès palustre. Action du sérum, des leucocytes, des extraits spléniques. *C. R. Soc. Biologie*, t. XXX, 28 juillet 1917, p. 685.

- CHAMBERS (J.-H.). — The complement fixation test and other findings in Malaria. *Americ. Somm. of tropic. medic.*, t. III, n° 6, novembre 1923 p. 509-515.
- CHRISTOPHERS (S.-R.). — The mechanism of immunity against malaria in communities living under hyperendemic conditions. *Ind. Journal of medic. research.*, t. XII, n° 2, octobre 1924, p. 273-294.
- CLIFFORD, A. GILL. — Epidemic of fulminant malaria together with a preliminary study of the part played by immunity in malaria. *Indian Som. of Med. Res.*, t. II, n° 1, juillet 1914, p. 268-314.
- *Compte rendu du XVII^e Congrès français de Médecine de Bordeaux*, 27, 29 septembre 1923. Suites éloignées du Paludisme.
- DEJUST (M.-L.). — Pigments mélaniques et p. de la peau humaine. *Bull. Soc. Ch. Biol.* n° 10, déc. 1927
- DEJUST. — Le pigment mélanique cutané. *Revue Dermatol.*, avril 1928.
- FENSTON TURCK. — Réaction biologique des extraits de tissus. Présenté par Hartmann à l'*Acad. de Méd.*, 10 janvier 1912.
- GARIN. — Evolution du paludisme contracté en Orient chez des sujets de retour en France depuis l'Armistice. *Soc. Méd. Lyon*, 6 février 1923.
- GATÉ et PAPACOSTAS. — Une nouvelle réaction des sérums syphilitiques, la formolgelification. *C. R. Soc. Biol.*, 15 nov. 1920, p. 1433.
- GIRAUD (Mlle), GIRAUD (G.) et PARIS (G.). — Crise hémoclasique des irradiations pénétrantes. *Presse Médicale*, 1921, n° 75, p. 746.
- GORDON-THOMSON. — Experiment of the complement fixation in malaria with antigens prepared from cultures of malarial parasites. *Proc. Roy. Soc. of Medic.* t. XII, avril-mai 1919, p. 39-48.
- HENRY (A.-F.-X.). — *C. R. Soc. Méd. Alger*, samedi 19 février 1927.
- HENRY (A.-F.-X.). — Etude sérologique de l'infection palustre. *Algérie Médicale*, septembre 1927.

HENRY (A.-F.-X.). — Contribution à l'étude sérologique de l'infection palustre. *Rapp. au Congrès pour l'avancement des sciences de Constantine*, avril 1927. (Extrait *Gazette hebd. Sc. Méd. Bordeaux*, n° 19, 15 mai 1927.)

— La sérologie de l'infection palustre. Son intérêt clinique. *Rapp. au Congrès pour l'avancement des sciences de La Rochelle*, juillet 1928.

— Etude sérologique de l'infection palustre. *Paris Médical*, 23 juin 1928, p. 582 à 588.

HOROWITZ WLASSOVA (H.). — Experimentelle Beitrage zur Frage der Malaria immunitat (Spezifische. Komplementablenkungsreaktion bei Malaria), *Zeitsch. für Immunität forsch. u. experiment. Ther.*, t. XL, n° 3, 1924, p. 268-277.

JEANSELME et PORNANT. — Etude expérimentale des phénomènes de choc produits par les arseno et les novarsenobenzènes. *Ann. de Méd.*, t. X, n° 6, déc. 1921.

LANDSTEINER et JABLONS. — *Zeitschrift Immunität*, 1914, n° 20, p. 618.

— *Biochemische Zeitschrift*, 1920, n° 104, p. 280.

— *Somma Exp. Med.*, 1924, n° 39, p. 631.

LLOYD et MITRA. — The Wassermann reaction in malaria, *Ind. Sl. med. research.*, t. XIV, n° 1, juillet 1926, p. 135-144.

NICOLE et STEEL (J.-P.). — Acquired immunity to Malarial inoculation. *Journal of trop. med. and. Hyg.*, t. XXVIII, n° 23 déc. 1925, p. 428-429.

PAPACOSTAS et GATÉ. — Remarque concernant l'action du formol sur les sérums normaux et pathologiques. *C. R. Soc. Biol.*, séance 7 nov. 1921, p. 860.

PLEHN. — Immunierung gegen Malaria. *Arch. f. Sch. Trop. Hyg.*, t. XXX, supp. I, juillet 1926 p. 18-26.

— *Ueber Malariaimmunität Arch. f. Sch. u. Tropen Hyg.* t. X, n° 2, janvier 1916, p. 37-51.

RICHET (Ch. fils). — Le coup de chaleur expérimental. *C. R. Soc. Biologie*, 1921, n° 29, p. 713.

- Le coup de chaleur. Chimiothérapie, hémoclasie à
calore. *Ann. de Phys. et Path. générale* 1922.
- RIEUX. — *Soc. méd. Hôp. Paris*, 1922.
- SACHS. — *Klinische Wochenschrift*, 1925, n° 4, p. 1630.
- SAVTCHENKO et BORONOFF (Institut Kouban). — De la spéci-
ficité de la réaction de fixation dans le paludisme.
Som. med. Kasan, n° 25, 1925, p. 1011-1012.
- VINCENT et RIEUX. — *Nouveau traité de Médecine*, 1922, 1^{re} éd.,
fascicule V, article Paludisme, 70-176.
- WOLFF-EINER. — 1910, 1925. *Deut. Méd. Wochenschrift*.
-

TABLE DES MATIÈRES

Introduction	7
<i>Chapitre Premier.</i> — Historique.....	9
<i>Chapitre II.</i> — La Réaction.....	13
I. — Les endogènes du paludisme : les pigments palustres	13
II. — Les antigènes homologues	16
III. — Technique de la réaction	19
<i>Chapitre III.</i>	24
I. — Résultats obtenus	24
II. — Signification de la réaction. Valeur diagnostique	32
<i>Chapitre IV.</i> — Intérêt pratique de la Réaction ..	41
1) Dans le diagnostic du paludisme.....	41
2) Dans le traitement	43
3) Dans l'épidémiologie	45
<i>Chapitre V.</i> — La pathogénie du paludisme	47
<i>Chapitre VI.</i> — Les endogènes en biologie	53
Conclusions	61
Bibliographie.....	65



IMP. BOSC FRÈRES & RIOU

• 42, QUAI GAILLETON •

• • • • • LYON • • • • •



